



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Autoimunidade multiorgânica com envolvimento hepático

Diogo Duarte Dias

Maio'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Autoimunidade multiorgânica com envolvimento hepático

Diogo Duarte Dias

Orientado por:

Prof. Doutor Rui Tato Marinho

Maio'2018

Resumo

As doenças autoimunes afetam 5% da população mundial. Estes doentes têm maior suscetibilidade para desenvolver patologias autoimunes adicionais. As entidades conhecidas associando várias patologias autoimunes são escassas. A síndrome múltipla autoimune é a combinação de três ou mais doenças autoimunes num mesmo indivíduo.

Apresenta-se um caso de um indivíduo de sexo masculino que, no primeiro ano de vida desenvolveu doença celíaca mas que manteve a ingestão de glúten por onze anos. Mais tarde, desenvolveu outras patologias autoimunes. Ainda em idade pediátrica apresentou psoríase ligeira e hepatite autoimune. Já em idade adulta, manifestou miocardiopatia dilatada, vitiligo, colite microscópica e surdez autoimune. Atualmente, com terapêutica imunossupressora, apresenta-se pouco sintomático e sem diminuição significativa da qualidade de vida.

Abstract

Autoimmune diseases affect 5% of the world's population. These patients have an increased risk to develop other autoimmune disorders. There are few syndromes which combines different autoimmune diseases. Multiple autoimmune syndrome is the combination of three or more of these pathologies in the same person.

This case is about a man who developed coeliac disease, as a child, but ingested gluten for eleven years. Later, he presented psoriasis and autoimmune hepatitis. As an adult he developed dilated cardiomyopathy, vitiligo, microscopic colitis, and autoimmune inner ear loss. He is currently undergoing immunosuppressive therapy and has few symptoms which don't affect his quality of life.

Palavras-chave: Hepatite Autoimune, Doenças Autoimunes, Imunidade das Mucosas.

Key words: Autoimmune Hepatitis, Autoimmune Diseases, Mucosal Immunity.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Resumo-----	2
Agradecimentos-----	4
Abreviaturas-----	5
Introdução-----	6
Caso clínico-----	7
Discussão-----	12
Referências-----	17

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Rui Tato Marinho, pela enorme disponibilidade e interesse que demonstrou ao longo de todo o processo e pelo seu notável empenho enquanto professor.

Ao Professor Doutor Válder Fonseca, por se disponibilizar a auxiliar-me na compreensão deste caso e pelo excelente exemplo de profissionalismo.

A todos os que me apoiaram ao longo do meu percurso académico.

Abreviaturas

AINES: Anti-inflamatórios não esteróides

ALT: Alanina aminotransferase

ANA: Anticorpos anti-nucleares

APC: Células apresentadoras de antígeno

APS-1: Poliendocrinopatia autoimune tipo 1

AR: Artrite reumatóide

AST: Aspartato aminotransferases

AVD: Atividade da vida diária

CAP: Controlled Attenuation Parameter

CBP: Colangite biliar primária

CEP: Colangite esclerosante primária

CM: Colite Microscópica

CMV: Citomegalovírus

DAI: Doenças autoimunes

DC: Doença Celíaca

DII: Doença Inflamatória Intestinal

DM: Diabetes Mellitus

EBV: Epstein-Barr Vírus

GIHAI: Grupo Internacional da Hepatite Autoimune

HAI: Hepatite autoimune

HSV: Herpes Simplex Vírus

IAH: Índice de atividade hepática

IBP: Inibidores da bomba de prótons

IgA: Imunoglobulina A

IgG: Imunoglobulina G

ISRS: Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

HLA: Human leukocyte antigen

HSM: Hospital Santa Maria

LC-1: Anti liver cytosol type 1

LES: Lupus eritematoso sistêmico

LKM-1: Anti liver kidney microsome

LSN: Limite superior normal

MAS: Multiple Autoimmune Syndrome

MCD: Miocardiopatia dilatada

SMA: Anti-músculo liso

SLA/LP: Soluble liver antigen/ liver-pancreas

TSH: Thyroid-Stimulating Hormone

tTG: transglutaminase

VHC: Vírus hepatite C

VR: Valores de referência

VZV: Vírus Varicela-zoster

Introdução

As doenças autoimunes (DAI) afetam 5% da população mundial e a incidência aumenta com a idade. Os mecanismos fisiopatológicos ainda não estão completamente esclarecidos mas podem-se explicar pela perda de tolerância imunitária.¹

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença rara cuja prevalência estimada na população Europeia é de 16-18/100 000. O rácio sexo feminino/ masculino é de três/um. A incidência apresenta distribuição bimodal, com picos na puberdade e entre a quarta e a sexta década de vida. Na HAI verifica-se destruição dos hepatócitos por linfócitos T CD4+ e CD8+ autoreativos. A lesão dos hepatócitos agrava o processo de autoimunidade devido à dispersão de antígenos.^{3,4,5}

O diagnóstico é realizado com base na presença de auto-anticorpos, histologia hepática, hipergamaglobulinémia (IgG) e exclusão de outras etiologias. Estes critérios foram estabelecidos em 1999 pelo Grupo Internacional de Hepatite Autoimune (GIHAI). Existe uma versão simplificada de 2008 com menor sensibilidade (95% versus 100%) mas maior especificidade (90% versus 73%).³

Quando não tratada, a cirrose é a complicação mais frequente. Segundo os anticorpos em circulação podemos classificar HAI em três tipos. HAI tipo 1 é definida pela presença de ANA ou SMA, na HAI tipo 2 verificam-se anticorpos anti-LKM1 ou anti-LC1 e, por último, HAI tipo 3 caracterizada pela presença de anticorpos anti-SLA/LP.³

Tabela 1: Critérios de diagnóstico simplificados do GIHAI.

Característica/parâmetro	Discriminador	Pontuação
ANA ou SMA+	≥1:40	+1*
ANA ou SMA+	≥1:80	+2*
ou LKM+	≥1:40	+2*
ou SLA/LP+	Qualquer titulação	+2*
Nível de IgG ou γ-globulinas	>limite superior do normal	+1
	>1,1x limite superior	+2
Histologia hepática (evidência de evidência de hepatite é condição necessária)	Compatível com HAI	+1
	Típico de HAI	+2
	Atípico	0
Ausência de hepatite viral	Não	0
	Sim	+2

*Descrição: Hepatite autoimune definitiva: ≥7; provável hepatite autoimune: ≥6. * Somatório de pontos alcançados para todos os autoanticorpos (no máximo, dois pontos). Histologia hepática típica para hepatite autoimune = cada uma das seguintes características tem de estar presente, ou seja, hepatite de interface, infiltrados linfocíticos/linfoplasmáticos em espaços portais e estendendo-se para o lóbulo, emperipolesse (penetração ativa de uma célula para dentro de uma célula maior), e formação de roseta hepática. Histologia hepática compatível para hepatite autoimune = hepatite crónica com infiltração linfocítica, sem todas as características consideradas típicas. Atípico = que mostra sinais de outro diagnóstico, como a esteatohepatite. Fonte: (2015) EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis [3].*

A terapêutica tem como objetivos impedir a progressão da doença e alcançar remissão bioquímica, clínica e histológica. O tratamento preconizado assenta numa terapêutica de indução com monoterapia de prednisolona seguida de terapêutica combinada com prednisolona e azatioprina. O tratamento deve durar pelo menos 3 anos no total e 24 meses após remissão bioquímica. As recidivas são muito frequentes (50-90%). Antes da suspensão do tratamento é aconselhada biópsia hepática. Se nesta verificar-se IAH (Índice de Atividade Hepática) superior a três, existe maior risco de recorrência. Caso as recidivas sejam recorrentes, o doente terá de realizar tratamento de manutenção. Esta patologia quando tratada tem bom prognóstico, sendo a taxa de sobrevida entre 80 a 98% aos 10 anos.³

Caso clínico (Colheita de dados: 22/09/2017)

Identificação e Antecedentes

JPS, sexo masculino, 38 anos (ano de nascimento 1979), natural dos Açores (S.Miguel), residente em Setúbal, engenheiro mecânico.

Fumador desde os 14 anos, cerca de 10 cigarros por dia (12 UMA). Consumo esporádico de cannabis em jovem.

Hábitos alcoólicos: 1-2 copos de vinho por dia.

Rinite alérgica diagnosticada em 2017 e hipersensibilidade a pelos de gato e pólen de gramíneas. Neste contexto, está medicado com montelucaste associado a bilastina.

Antecedentes de polipose familiar do cólon (mãe e tio materno), que o doente não soube especificar e que não se encontravam descritos no dossier clínico. Dado o risco familiar, o doente realiza colonoscopias de rotina. Sobrinho com vitiligo e prima em primeiro grau com glomerulonefrite de lesões mínimas.

Terapêutica habitual: Imuran® (azatioprina) 200 mg/dia via oral; Entocort® (Budesonida) 3x3mg/ dia via oral; Associação Montelucaste + Bilastina 1 comprimido /dia via oral (posologia desconhecida); Daivobet® (Betametasona + Calcipotriol) aplicação tópica.

História da Doença Atual e Evolução Clínica

Desde idade pediátrica que foi manifestando várias doenças autoimunes. No primeiro ano de vida, com a introdução do glúten na alimentação, desenvolveu

episódios de diarreia graves e acentuada alteração do estado geral. Este quadro motivou a transferência para o hospital D. Estefânia onde lhe foi diagnosticado doença celíaca. Foi indicada dieta sem glúten, o que levou à remissão dos sintomas. Aos 3 anos de idade (1982), por conselho médico, reintroduziu glúten na alimentação. Manteve dieta com glúten até aos 14 anos (1993), manifestando com frequência flatulência e episódios de diarreia aquosa que interferiam na sua qualidade de vida. Nessa data, ocorre um agravamento das diarreias culminando com perturbação do estado de consciência, tendo sido transferido para o Hospital Santa Maria em estado comatoso. Foi apontando o diagnóstico de “crise celíaca” (sic), e aconselhado a parar definitivamente o consumo de glúten. Desde então manteve-se assintomático. A primeira biópsia duodenal documentada data de 1997 e onde se descreve “atrofia das vilosidades intestinais, alongamento das criptas e um infiltrado inflamatório linfoplasmocitário no córion, compatíveis com doença celíaca”. Não foi possível aceder aos resultados dos restantes exames complementares da época. Numa biópsia realizada em 2015 estas características duodenais mantêm-se. Nesse mesmo ano, a pesquisa de auto-anticorpos IgA anti-transglutaminase foi negativa e não existia défice seletivo de IgA. Não se pesquisaram outros anticorpos.

Desde os 7 anos de idade (1986) tem diagnóstico de psoríase localizada nos cotovelos e joelhos. A patologia manteve-se controlada nos meses de maior exposição solar e, durante os meses de Inverno, com aplicação tópica de betametasona + calcipotriol. Em 2007 há agravamento da doença, estendendo-se à região plantar. Nos períodos em que realizava terapêutica imunossupressora notava melhoria da dermatose. Entre 2010 e 2011 sofreu dois surtos que motivaram o uso de terapêutica sistémica. Em decisão conjunta com Hepatologia (na qual era seguido por HAI), optou-se pelo uso de acitetrina que realizou durante quatro meses para cada surto. Desde então não houve qualquer agravamento e não existe prejuízo na qualidade de vida.

Aos 16 anos (1995) desenvolve quadro insidioso marcado por perda de peso, prostração e com alteração da função hepática. É encaminhado para o serviço de Hepatologia do HSM por suspeita de hepatite. Após exclusão de outras etiologias e confirmação por biópsia concluiu-se em hepatite autoimune (as serologias da época não foram encontradas no dossier clínico). Iniciou terapêutica convencional com azatioprina e prednisolona. Apresentou boa resposta à terapêutica com remissão bioquímica e clínica. Desde então que realiza terapêutica até remissão bioquímica, suspendendo-a até

nova elevação das aminotransferases. Nunca apresentou recidiva clínica porque reinicia tratamento ao verificar-se alteração da função hepática. A partir de 2006 suspendeu-se prednisolona e manteve apenas azatioprina, inicialmente na dose de 150/ 100 mg em dias alternados. Em 2012, realizou biópsia hepática que revelou doença ativa: “Tecido hepático com arquitetura lobular conservada. Ligeira fibrose portal com formação de septos. Ligeira fibrose perivenular. Ligeira infiltração portal predominantemente linfocítica. Ligeira reação inflamatória periportal [...] Conclusão: Hepatite crónica com atividade ligeira e fibrose moderada”. No mesmo ano realizou Fibroscan® que mostrou sinais de esteatose (305 dB/m em CAP®) mas sem sinais de cirrose (F_{0-4,7}). Desde o segundo semestre de 2016, está medicado com azatioprina 200mg. Nos últimos exames laboratoriais, de Abril de 2017, apresentava função hepática dentro dos valores de referência (ALT:15, AST:16). Excluindo o episódio inicial, o doente manteve-se assintomático e com doença controlada.

Em 2003, iniciou queixas de palpitações não relacionados com esforço e sem outros sintomas acompanhantes. Foi seguido em cardiologia, onde realizou ecocardiografia mostrando dilatação do ventrículo esquerdo e diminuição da fração de ejeção sistólica (sem acesso aos resultados exactos da ecocardiografia). Foi feito diagnóstico de miocardiopatia dilatada autoimune. Desde o início dos sintomas e ao longo da evolução, o doente não apresentou limitações para as atividades de vida diária nem para esforços de grande intensidade. Foi prescrito Triatazide® (Hidroclorotiazida + Ramipril), que realizou por um período de 3 anos, e desaconselhou-se prática de desporto de competição. A cada 2 anos fez ecocardiografia com Doppler de controlo. Na última, de Março de 2015, não se observaram alterações do volume do ventrículo esquerdo nem da fração de ejeção. Atualmente a patologia não apresenta qualquer expressão clínica.

No ano de 2006, volta a manifestar alterações cutâneas, caracterizadas por despigmentação nos dedos da mão, bilateralmente. Foi diagnosticado vitiligo. As lesões manteram-se estáveis até ao momento. O doente não realiza qualquer tratamento e a doença não apresenta qualquer impacto na qualidade de vida.

Mais tarde, em Outubro de 2015, iniciou episódios de diarreia aquosa não hemorrágica, 5-6 vezes por dia, acompanhadas de cólicas mesmo mantendo dieta sem glúten. Neste âmbito realizou colonoscopia com biópsia apresentando: “Pólipo hiperplásico aos 20 cm. Córion apresenta infiltração inflamatória com predominância de

linfócitos CD8+ e com permeação epitelial. Achados consistentes com colite microscópica linfocitária.”

Após excluir etiologia medicamentosa, nomeadamente IBP, AINEs, Estatinas e ISRS, foi prescrito Budesonida 3 mg x 3/ dia. Os sintomas regrediram com terapêutica. Um ano depois, propôs-se suspensão de Budesonida. Porém, após um mês e meio do desmame, houve necessidade de retomar Budesonida por recorrência sintomática, nomeadamente cólicas e diarreia aquosa não relacionadas com ingestão de lactose ou glúten. Atualmente ainda toma Budesonida e apresenta-se assintomático.

Finalmente, em Abril de 2017, o doente desenvolveu hipoacusia sensorial súbita unilateral direita, acompanhada de tonturas mas sem vertigem. A perda auditiva afetava especialmente tons graves, sendo incapacitante para as AVD, especialmente telefonar. Em urgência, realizou terapêutica antiviral sistémica empírica (medicação não especificada no dossier clínico). Dado o resultado negativo das serologias virais (CMV, VZV, Echovírus, HSV 1 e 2, EBV) colocou-se hipótese de surdez autoimune. O tratamento seguinte foi oxigenoterapia em câmara hiperbárica e injeções intratimpânicas de corticoesteróides. A melhoria sintomática significativa e ausência de alterações na Ressonância Magnética craniana corroboram esta última hipótese diagnóstica. Deste episódio o doente guarda perda auditiva de 10% na frequência de tons graves (sem acesso ao audiograma). Apresenta ainda acufenos intermitentes, cerca de duas vezes por semana, mas que não interferem com a qualidade de vida.

Atualmente as queixas limitam-se às dermatoses, aos acufenos e à ligeira perda auditiva, que não prejudicam as AVD. Esporadicamente, acrescentam-se cólicas abdominais, flatulência e episódios de diarreia resultantes de descompensação das patologias intestinais, em particular da intolerância à lactose. Estes últimos sintomas tornam-se esporadicamente incómodos para a sua vida laboral.

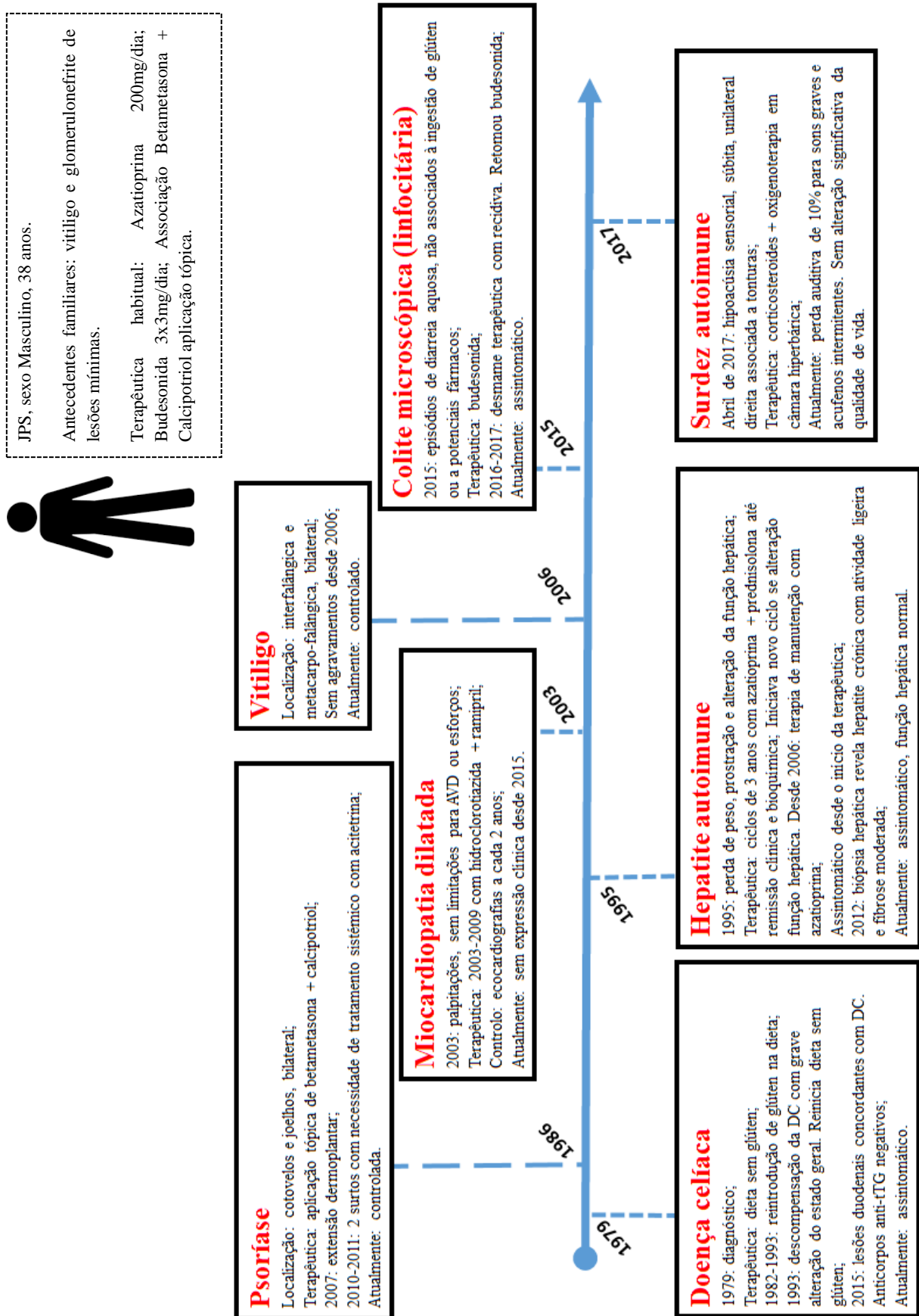


Ilustração 1: Linha cronológica do caso clínico

Síntese

Em conclusão, JPS, 38 anos, sexo masculino, desenvolveu no primeiro ano de vida doença celíaca de apresentação inicial grave. Manteve ingestão de glúten por 11 anos, durante os quais se manteve sintomático. Mais tarde, desenvolveu outras patologias de autoimune. Primeiro, psoríase ligeira que permaneceu controlada. Aos 16 anos desenvolveu hepatite autoimune, tratada atualmente com azatioprina. Já em idade adulta, apresentou miocardiopatia, neste momento sem expressão clínica, e vitiligo que se manteve estável. Posteriormente, em estudo de episódios de diarreia, foi diagnosticada colite microscópica e no mesmo âmbito intolerância à lactose. Iniciou dieta sem lactose e tratamento com Budesonida, com boa resposta terapêutica. Por fim, em início de 2017 desenvolveu surdez autoimune. Atualmente com terapia imunossupressora (Azatioprina e Budenonida), apresenta-se pouco sintomático e sem diminuição significativa da qualidade de vida.

Discussão

No caso aqui apresentado, verifica-se associação de três doenças autoimunes (doença celíaca, surdez autoimune, HAI). No entanto, sabe-se que nas restantes patologias, vitiligo, psoríase e colite microscópica (CM), existe também uma forte componente imune. Todas as perturbações mantiveram-se controladas com terapêutica imunossupressora o que corrobora essa etiologia. Numa visão geral, percebe-se que apenas doenças autoimunes específicas de órgão estão presentes. A particularidade destas afetarem maioritariamente os sistemas gastroenterológico e cutâneo, leva a crer que exista desregulação imunológica das mucosas, com perda de tolerância imunitária. As mucosas, tal como o sistema cutâneo, estão expostas a uma grande quantidade de antígenos exógenos. Estes podem ser oriundos não só do meio extracorporal mas também da flora comensal. Deste modo, as mucosas necessitam de grande tolerância para não despoletarem reações inapropriadas. Certos mecanismos podem ser responsáveis por perda desta característica e desencadear reações autoimunes com desenvolvimento de DAI. Entre esses mecanismos encontramos, ativação de linfócitos por mimetismo molecular, aumento da ativação e do número das APC, citocinas como fatores desencadeantes, disfunção de linfócitos T reguladores, disfunção de linfócitos T ou B, disfunção do sistema do complemento; e dispersão de antígenos.^{1,2}

Associações Autoimunes

Tabela 2: Doenças Autoimunes associadas a HAI, DC, Vitiligo e CM.

HAI	DC	Vitiligo	CM
D. de Hashimoto (8-23%)	D. de Hashimoto (4-6%)	D. Autoimune da	DC (7-8%)
DM tipo 1 (1-10%)	HAI tipo 1 (2%)	Tiróide (15-20%)	D. Autoimune da Tiróide
CBP (8-10%)	Deficiência de Ig A (2%)	Psoríase	
CEP (7-14%)	MCD (5%)	DM	
DC (3-6%)	CBP (3%)	Doença de Addison	
Vitiligo (1-2%)	CEP (3%)	LES	
DII (2-8%)	Dermatite	APS	
Psoríase (3%)	Herpetiforme	Surdez sensorial (>4%)	
LES (1-3%)	Colite		
Síndrome Gougerot-Sjogren (2-8%)	Microscópica		
AR (1-4%)			
APS-1 (10-18%)			

A tabela expõe a percentagem de doentes portadores da doença indicada no topo da coluna que apresentam outra patologia autoimune. Exemplo: 2% dos doentes celíacos apresentam igualmente HAI; 7-8% dos doentes com CM possuem DC; 3% dos doentes com HAI apresentam psoríase.^{12,19,22, 32, 33}

Dos indivíduos portadores de doenças autoimunes, 25% desenvolverão pelo menos uma perturbação autoimune adicional. Tal percentagem torna importante vigiar estes doentes a fim de diagnosticar precocemente o aparecimento de novos distúrbios.⁸ Estima-se que até 38% dos casos de HAI, 15% de doença celíaca, 30% de surdez autoimune e 40% dos doentes afetados por CM são portadores de outras perturbações autoimunes.^{6,12,17,18,22} As associações mais relevantes encontram-se representadas na tabela 2. Da análise da tabela conclui-se que doenças autoimunes da tiroide associam-se frequentemente com as patologias mencionadas neste caso. Adicionalmente, verifica-se que na psoríase apesar da evidente associação com AR, a maioria das associações com DAI não é significativa.^{4, 23, 24} Também os casos de miocardiopatia dilatada não apresentam associações relevantes.^{26, 27}

Associação ou complicação?

Este doente desenvolveu lesão hepática após vários anos com DC ativa não tratada. As lesões hepáticas que surgem em contexto de doença celíaca distinguem-se principalmente em duas entidades, hepatite celíaca (75-95% dos casos) ou hepatite autoimune. A lesão hepática devido à DC designa-se de hepatite celíaca. Porém, a DC pode desencadear HAI em cerca de 2% dos casos. Enquanto a hepatite celíaca regride através de dieta sem glúten, a HAI desencadeada pela DC necessita de terapêutica

imunossupressora. Suspeita-se que DC e HAI possam ter mecanismos fisiopatológicos comuns. Na DC, maior permeabilidade intestinal pode facilitar a absorção de antígenos predispondo à formação de respostas autoimunes via mimetismo molecular. Por outro lado, nas biópsias hepáticas de pacientes com HAI e DC observam-se depósitos de anticorpos IgA anti-tTG. Além disso, os períodos de remissão da HAI na ausência de tratamento imunossupressor são superiores nos doentes celíacos que realizam dieta sem glúten comparativamente aos doentes apenas com HAI. Neste caso clínico, a lesão hepática que surge em contexto de doença celíaca trata-se da associação entre DC e HAI. Na biópsia hepática não foram procurados depósitos de anticorpos IgA anti-tTG. No entanto, a sua presença seria um argumento a favor da participação na DC no desenvolvimento da HAI.^{14, 15, 16}

Síndromes Autoimunes

Apesar da baixa prevalência, duas síndromes autoimunes foram descritas: síndrome múltipla autoimune e a poliendocrinopatia autoimune. Em termos fisiopatológicos, a primeira síndrome ainda não foi esclarecida. Apenas a poliendocrinopatia é considerada uma verdadeira entidade.³¹

Em 1988, Humbert e Dupond descrevem uma síndrome rara definida pela presença de pelo menos 3 patologias autoimunes num mesmo doente, a que designaram de *multiple autoimmune syndrome* (MAS ou síndrome múltipla autoimune). As dermatoses fazem parte desta síndrome frequentemente. Geralmente, sob a forma de vitiligo ou alopecia areata. Em muitos casos de MAS descritos, o vitiligo é das primeiras doenças a surgir. Com frequência este é bilateral, simétrico e associado a doença autoimune da tiróide.⁸ Estudos posteriores revelaram que na maioria destes casos estaria envolvida doença autoimune sistémica, mais frequentemente LES ou esclerose sistémica.³¹

A MAS foi classificada em três grupos:⁸

I inclui: miastenia gravis; timoma; dermatopolimiosite; miocardite autoimune;

II inclui: síndrome sjogren-gougerot; AR; CBP; esclerodermia; perturbações auto imunes da tiróide;

III inclui: perturbação autoimune da tiróide; miastenia gravis e/ou timoma; síndrome sjogren-gougerot; PTI; anemia perniciosa; doença de Addison; DM tipo 1; vitiligo; anemia hemolítica auto imune; LES.⁸

Esta divisão carece de evidência clínica dada a baixa prevalência destes casos. Porém, alguns casos são descritos de modo esporádico. Dos casos clínicos encontrados, verifica-se que dificilmente integram algum grupo da classificação. É de salientar que muitos destes casos ocorrem associados a dermatoses, nomeadamente psoríase e ou vitiligo.^{8,31,34,35}

Poderíamos considerar a síndrome autoimune do doente como um caso de MAS tendo em conta a definição estrita desta síndrome. No entanto, não o conseguimos enquadrar em nenhum dos subtipos até agora formulados e este apenas apresenta doenças autoimunes específicas de órgão, contrariamente ao que é mais comum nestas situações. A existência de 5 ou mais doenças autoimunes num mesmo indivíduo é extremamente rara. Pensa-se que predisposições genéticas, como haplotipos HLA_{B8} e/ou DR₃ ou DR₅, possam estar associada a outros fatores desencadeantes como infeções ou fatores psicossociais e explicar, em parte, esta múltipla associação de patologias. No entanto, ainda não foi identificada nenhuma via fisiopatológica que pudesse explicar convenientemente esta síndrome. Infelizmente a baixa prevalência destes casos torna extremamente difícil a realização de estudos nesta área.⁸

Entre as associações autoimunes anteriormente descritas, encontra-se APS-1 (poliendocrinopatia autoimune tipo 1) também conhecida por APECED (poliendocrinopatia autoimune com distrofia ectodérmica e candidíase). A APS-1 resulta da mutação no fator de transcrição AIRE levando a perda de tolerância imune. A APS-1 é definida pela presença de pelo menos duas das seguintes patologias, candidíase mucocutânea crónica, hipoparatiroidismo ou insuficiência suprarrenal autoimune. Nas várias manifestações clínicas da APS-1 pode-se encontrar HAI. Contudo, o caso clínico apresentado não preenche os critérios para APS-1.^{3,7}

Tabela 3: Haplotipos HLA e predisposição para DAI. ^{26,27}

	DQ2	DQ8	DQ3	DRB1	A2	B27	cw6	DR3	DR7	DR4	DR13	DQ4/6
DC	x	x										
Vitiligo				x	x	x						
CM	x		x									
Psoríase							x		x			
MCD										x		x
HAI								x	x	x	x	

Destas associações destacam-se os haplotipos HLA-DR3, -DR4 na HAI tipo1, HLA-DR3 e -DR7 na HAI tipo 2. Para o desenvolvimento de DC é obrigatória a presença dos haplotipo HLAII-DQ2 (presente em 90% dos pacientes) e/ ou -DQ8.^{9, 10, 11} Pensa-se que a CM esteja associada ao haplotipo HLA-DQ2.²² No caso da psoríase, os haplotipos HLA-cw6 e HLA-DR7 encontram-se com maior frequência. O haplotipo HLA- cw6 aumenta o risco de desenvolver psoríase vinte vezes.^{4,25} Por fim, a miocardiopatia dilatada associa-se aos haplotipos HLA-DR4 e HLA-DQ4/6, estando presentes em 27-50% dos casos (versus 6-21% no resto da população).

Haplotipos HLA

Certos haplotipos HLA aumentam o risco de desenvolver DAI. As associações entre haplotipos HLA e DAI deste caso estão sistematizadas na tabela 3. Ao cruzarmos estas predisposições genéticas, constatamos alguns pontos em comum. A HAI encontra-se associada a HLA-DR4 tal como a miocardiopatia dilatada. Tanto psoríase como HAI relacionam-se com HLA-DR7. DC assim como CM estão fortemente ligadas ao haplotipo HLA-DQ2. Apesar destas semelhanças de predisposição genética, não podemos afirmar que exista uma relação causalidade. As predisposições genéticas não explicam só por si o desenvolvimento destas patologias. Contudo, a presença das várias patologias autoimunes e a forte componente imune das restantes comorbilidades, em conjunto com a história familiar, pode-nos levar a suspeitar que neste doente exista predisposição genética envolvida.^{26,27}

Glúten e Autoimunidade

Outro aspeto de realce neste caso clínico foi o longo período de ingestão de glúten após diagnóstico de doença celíaca. A associação da exposição ao glúten com o surgimento de doenças autoimunes em portadores de DC é ainda controversa. Nenhum mecanismo que explique a relação entre glúten e doenças autoimunes foi evidenciado. Porém várias teorias foram propostas como, mimetismo molecular, aumento da permeabilidade intestinal, alteração da microbiota e capacidade de ativar linfócitos T.

Até à data, não existe evidência que a ingestão de glúten nesses doentes aumente a incidência de DAI.^{13,30}

O que fazer?

Atualmente as manifestações clínicas do doente não prejudicam as atividades da vida diária nem a qualidade de vida de forma importante. Todas as patologias encontram-se controladas sob terapia imunossupressora pelo que é aconselhada a manutenção. Contudo, deve-se realizar vigilância apertada face aos fatores de risco neoplásicos. Os antecedentes familiares, a presença de doença celíaca e a toma de dose máxima de Azatioprina fazem aumentar a susceptibilidade de desenvolver doenças oncológicas. Este risco é considerável para linfomas não Hodgkin, carcinomas gastroenterológicos e tumores cutâneos. Deste modo, nevus, adenopatias e agravamento do estado geral merecem ser vigiados e estudados.^{3,9}

Por outro lado, verifica-se que quase todas as patologias apresentadas pelo doente associam-se frequentemente a doença autoimune da tiróide. Assim, é importante estar alerta a alterações na função tiroideia e ao aparecimento de auto-anticorpos, nomeadamente anti-tireoperoxidase, anti-tiroglobulinas ou anti-recetor TSH. A frequência com que estas avaliações devem ser realizadas não se encontra estabelecida. Porém, alguns autores propõem pesquisa de anticorpos a cada nova DAI diagnosticada e avaliação anual da função tiroideia.²⁹

Concluindo, verifica-se neste doente uma combinação de doenças autoimunes com encadeamento causal pouco claro. Fatores genéticos, como os haplotipos HLA, fatores ambientais, como a longa exposição ao glúten, e perda de tolerância imune poderão estar implicados.

Referências :

- [1] Theofilopoulos A. Kono D. Baccala R. The Multiple Pathways to Autoimmunity. Nat Immunol.2017 :18 :716-724.
- [2] Bolon B. Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Disease. Toxicol Pathol. 2012;40:216-229.

- [3] Chazouillères O. Dalekos G. Drenth J. Heneghan M. Hofer H. Lammert F. Lenzi M. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis. *J HepatoL*. 2015;63:971-1004.
- [4] Braunwald E. Fauci A. Kasper D. Hauser S. Longo D. Jameson J. Harrison *Medicina Interna*. 19.ed. Mc Graw Hill, 2016;1853-1855.
- [5] Liberal R. Grant C. Mieli-Vergani G. Vergani D. Autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2013;41:126-39.
- [6] Wong G. Heneghan M. Association of Extrahepatic Manifestations with Autoimmune Hepatitis, *Dig Dis*. 2015;33:25–35.
- [7] Abramson J. Hu E. Autoimmune regulator and self-tolerance – molecular and clinical aspects. *Immunol Rev*. 2016;127-40
- [8] Masood S. Sajid S. Jafferani A. Tabassum S. Ansar S. Multiple autoimmune syndromes associated with psoriasis: a rare clinical presentation. *Oman Med J*. 2014;29:130–131.
- [9] Freitas D. *Doenças do Aparelho Digestivo*. Astrazeneca. 1ªed. 2002;265-80.
- [10] Bai J. Fried M. Corazza G. Schuppan D. Farthing M. Catassi C. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Coeliac Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:121-6.
- [11] Ludvigsson J. Bai J. Biagi F. Card T. Ciacci C. Ciclitira P. et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63:1210-28.
- [12] Lauret E. Rodrigo L. Celiac Disease and Autoimmune-associated conditions. *BioMed Res Int*. 2013;1275-89.
- [13] Diamanti A. Capriati T. Bizzarri C. Ferretti F. Ancinelli M. Romano F. et al. Autoimmune diseases and celiac disease which came first: genotype or gluten? *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 ;67-77.
- [14] Anania C. Luca E. Castro G. Chiesa C. Pacifico L. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2015;5813–5822.

- [15] Panetta F. Nobili V. Sartorelli R. Papa E. Ferretti F. Alterio A. et al. Celiac disease in pediatric patients with autoimmune hepatitis: etiology, diagnosis, and management. *Paediatr Drugs*. 2012;35-41.
- [16] Rubio-Tapia A. Murray J. The liver in Celiac Disease. *Hepatology*. 2007;46:1650–1658.
- [17] Schmerber S. Dumas G. Surdit  auto-immune. *EMC – Oto-rhino-laryngologie*. 2012;7:1-15.
- [18] Branco M. Caro a C. Campeio P. Tinoco C. Ca ador M. Pa o J. Doen a Autoimune do Ouvido Interno: Revis o da Literatura. *Gazeta M dica* 2016;2:22-26.
- [19] Yaghoobi R. Omidia M. Bagherani N. Vitiligo: A review of the published work. *J Dermatol*. 2011;38:419-431.
- [20] Mohammed G. Goma A. Al-Dhubaibi M. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases*. 2015;16:221-230.
- [21] Farrukh A. Mayberry F. Microscopic Colitis: A Review. *Colorectal Dis*. 2014;16:957-64.
- [22] Frei P. Straumann-Funk B. Colite microscopique. *SMF- FMS*. 2016;16:190-193.
- [23] Wu J. Nguyar V. Ponn Y. Herriton L. The association of psoriasis wit autoimmune diseases. *JAAD* 2012;69:924-30.
- [24] Sticherling M. Psoriasis and autoimmunity, *Autoimmun Rev*. 2016;15:1167-1170.
- [25] Perera G. Meglio P. Nestle F. Psoriasis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis*. 2012;7:385-422.
- [26] Cafario A. Marcolongo R. Jahns R. Fu M. Felix S. Ilicito S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation diagnosis and management. *Heart Fail Rev*. 2013;18:715-32.
- [27] Lapp  J. Pelfrey C. Tang H. Recent Insights Into the Role of Autoimmunity in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2008;14: 521–530.

- [28] Caforio A. Jahns R. Fu M. Felix S. Iliceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Fail Rev.* 2013;715-32.
- [29] Young J. Amar L. Bachelot A. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques Réussir les ECNi. 3^e éd. Elsevier Masson 2016;425-465.
- [30] Diamanti A. Capriati T. Bizzarri C. Ferretti F. Ancinelli M. Romano F. et al. Autoimmune diseases and celiac disease which came first: genotype or gluten? *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:67-77.
- [31] Shoenfeld Y. Cervera R. Gershwin M. Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases. Humana Press. 1^a ed. 2014;65-66.
- [32] Terziroli B. Invernizzi P. Gershwin E. Mainetti C. Skin Manifestations Associated with Autoimmune Liver Diseases: a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53:394-412.
- [33] Jong A. Adelman C. Gross M. Hearing loss in vitiligo: current concepts and review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274:2367-2372.
- [34] Santos G. Sousa L. Syndrome in Question. *An Bras Dermatol.* 2014;89:361–362.
- [35] Lee S. Kim Y. Kim H. Lip Y. Psoriasis, Vitiligo and Crohn's Disease Co-Existing in a Single Patient: A Variant Type of Multiple Autoimmune Syndrome? *Ann Dermatol.* 2017;29:782–785.

